

【 30 】

氏名 辻 岳夫

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 学 術

学位授与番号 博乙第3597号

学位授与の日付 平成13年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 神経堤細胞の移動と分化に關与するレセプター型チロシンキナーゼ遺伝子に關する分子遺伝学的研究

論文審査委員 教授 佐藤勝紀 教授 国枝哲夫 教授 近藤康博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

神経管形成時に神経管と表皮の間に出現する神経堤細胞は、広範囲の場所に移動し多様な細胞へと分化することから、その制御機構の解析は発生生物学のみならず医学、畜産学においても重要なテーマである。これまでに、神経堤細胞の移動と分化にレセプター型チロシンキナーゼ (RTK) が重要であることは知られているが、その複雑な制御機構は十分に明らかにされていない。本研究では新たな RTK を介した制御機構を解明することを目的とし、神経堤細胞由来の細胞に発現する RTK 遺伝子を同定し、その機能と遺伝子構造について解析した。

【結果と考察】

1. 縮重型のプライマーを用いたPCRにより、神経堤細胞由来の細胞株から19種類のRTK遺伝子を単離した。そのうち、5種類の遺伝子が神経堤細胞由来の細胞株に特異的に発現していた。2. レチノイン酸により神経芽細胞腫株の分化を誘導した時のRTK遺伝子の発現を調べると、IRRとRON遺伝子の発現が増加し、これらの遺伝子が神経堤細胞由来の細胞株の分化に關与することが示唆された。3. マウスIRR遺伝子のプロモーター領域を単離したが、この領域には明確なレチノイン酸反応エレメントが存在しておらず、IRRの発現がレチノイン酸による直接的な制御を受けていないことが推測された。4. 戻し交配個体による連鎖解析によりIRR遺伝子はマウスの第3染色体上に位置していたが、この領域には神経堤細胞と關係する変異マウスの遺伝子座は存在していなかった。5. マウスの胚におけるIRR遺伝子の発現を調べた結果、8.5日令から10.5日令の胚に明らかに発現していた。この時期は神経堤細胞が活発に移動、分化している時期であり、IRR遺伝子と神経堤細胞との関連性をさらに支持する結果であった。以上の結果から、IRRを介するシグナル伝達が神経堤細胞の移動と分化を制御する機構の一つであることが考えられた。

論文審査結果の要旨

神経管形成時に出現する神経提細胞は、広範囲の場所に移動し、多様な細胞へ分化することから、その制御機構の解析は発生生物学のみならず、医学、畜産学領域においても重要な課題である。これまで、神経提細胞の移動と分化にレセプター型チロシンキナーゼ (RTK) が重要であることが知られているが、その複雑な制御機構は十分に明らかにされていない。本研究では、その制御機構を解明することを目的として、神経提細胞由来の細胞に発現する RTK 遺伝子を同定し、その機構と遺伝子構造について解析した。

PCR を行った結果、19 種類の RTK 遺伝子を単離し、そのうち、5 種類の遺伝子が特異的に発現することを明らかにした。つぎに、レチノイン酸により RTK 遺伝子の発現を調べた結果、IRR と RON 遺伝子の発現増加が認められ、これらの遺伝子が細胞提細胞由来の細胞株の分化に関与することを示唆した。また、マウス IRR 遺伝子のプロモーター領域の単離実験から、IRR の発現がレチノイン酸による直接的な制御を受けていないことを推測した。さらに、連鎖解析から、IRR 遺伝子はマウスの第 3 染色体上に位置し、神経提細胞と関係する変異マウスの遺伝子座は存在しないことを明らかにした。マウスの胚における IRR 遺伝子の発現を調べた結果、神経提細胞が活発に移動、分化する 8.5 日から 10.5 日齢に明らかに発現することを確認した。以上の研究は、IRR を介するシグナル伝達が神経提細胞の移動と分化を制御する機構の一つであることを示唆したもので、神経提細胞の移動と分化機構を考える上で重要な知見であると考えられる。

以上の論文内容さらに参考論文などを総合的に審査した結果、本審査会は、本論文が博士（学術）の学位審査に値するものと判定した。